

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-080641

(43)Date of publication of application : 22.03.1994

(51)Int.CI.

C07D223/16

// A61K 31/55

A61K 31/55

A61K 31/55

A61K 31/55

(21)Application number : 04-233659

(71)Applicant : OTSUKA

PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing :

01.09.1992

(72)Inventor :

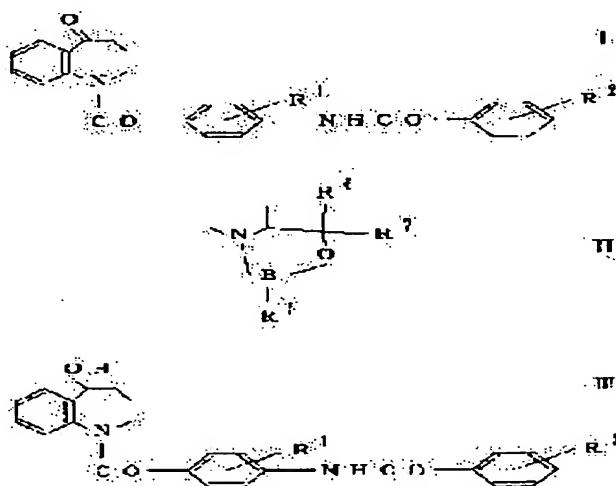
OTSUBO KENJI
YAMASHITA SHUJI
UCHIDA MINORU
MORITA SEIJI

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 5-HYDROXYBENZOAZEPINE DERIVATIVE

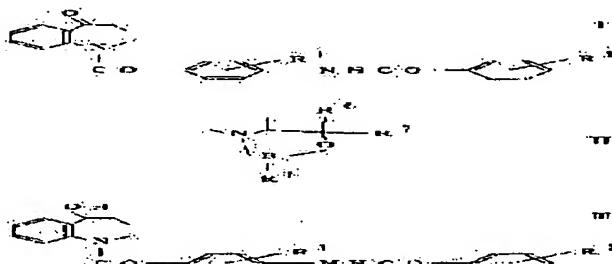
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an optically active 5-hydroxybenzoazepine derivative in high purity and in high yield by a safe and simple operation under a mild reaction condition without carrying out resolution operation.

CONSTITUTION: A benzoazepine of formula I (R1 is H, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; R2 is lower alkyl



or halogen) is reduced with a hydrogenating reducing agent (e.g. diborane or boron methyl sulfide) in the presence of an oxazaborolidine catalyst such as



B-methyl-S-(-)-(diphenylhydroxymethyl) pyrrolidino-N,O-borolidine to give an optically active 5-hydroxybenzoazepine derivative of formula III. The compound of formula III has excellent vasopressin antagonism and is useful as a basodilator, hypotensor, water diuretic, inhibitor of blood platelet aggregation, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-80641

(43)公開日 平成6年(1994)3月22日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 223/16	A			
// A 61 K 31/55	A B R	9360-4 C		
	A B U			
	A C B			
	A C X			

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 14 頁)

(21)出願番号	特願平4-233659	(71)出願人	000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(22)出願日	平成4年(1992)9月1日	(72)発明者	大坪 健児 徳島県徳島市安宅2丁目6-15-205
		(72)発明者	山下 修司 徳島県板野郡北島町新喜来字江古川5-39
		(72)発明者	内多 稔 徳島県小松島市大林町字本村11
		(72)発明者	森田 清司 徳島県徳島市北田宮2丁目7-39-210
		(74)代理人	弁理士 三枝 英二 (外4名)

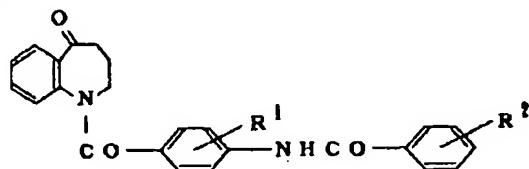
(54)【発明の名称】 光学活性な5-ヒドロキシベンゾアゼビン誘導体の製造法

(57)【要約】

【目的】 本発明は、光学活性な5-ヒドロキシベンゾアゼビン誘導体を分割作業することなく、安全且つ簡便な操作により、しかも緩和な反応条件下に、純度よく好収率で製造し得る方法を提供することを目的とする。

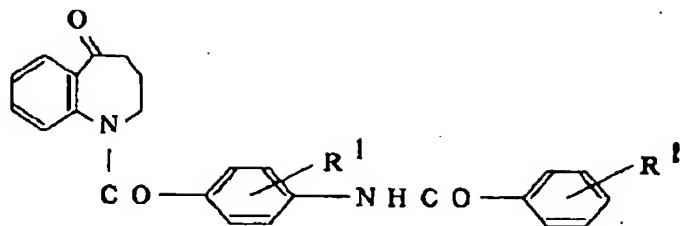
【構成】 本発明の方法は、一般式

【化1】



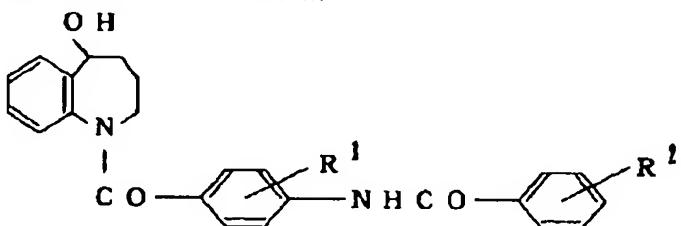
〔式中R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す。R²は低級アルキル基又はハロゲン原子を示す。〕で表わされるベンゾアゼビン誘導体を還元することを特徴とするものである。

【特許請求の範囲】
【請求項1】 一般式



〔式中R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す。R²は低級アルキル基又はハロゲン原子を示す。〕で表わされるベンゾアゼビン※
【化1】

*



〔式中R¹及びR²は前記と同じ。〕で表わされる5-ヒドロキシベンゾアゼビン誘導体及びその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

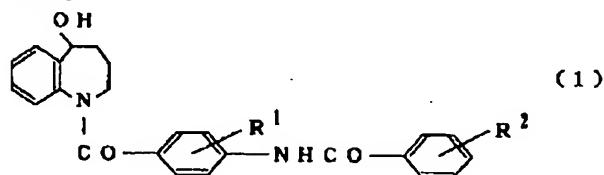
【産業上の利用分野】本発明は光学活性な5-ヒドロキシベンゾアゼビン誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術及びその問題点】従来、一般式

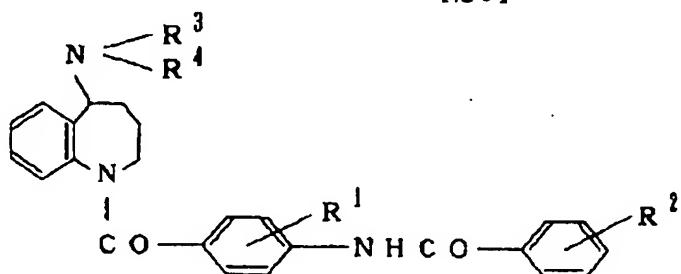
【0003】

【化3】



【0004】〔式中R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す。R²は低級アルキル基又はハロゲン原子を示す。〕で表わされる5-ヒドロキシベンゾアゼビン誘導体は、公知の方法、例えば国際特許公開第9105549号明細書に記載の方法に従い、一般式

【0005】



【0006】〔式中R¹及びR²は前記と同じ。〕で表わされるベンゾヘテロ環化合物を還元することにより製造されている。しかしながらこの方法によれば、ラセミ体又はジアステレオマーの生成物が得られるに止まり、光学活性な生成物を得るためには、更にラセミ体又はジアステレオマーを分割する作業が必要であり、そのため生成物の損失が多く、収率、純度は共に満足できるものではなかった。

【0007】

【問題点を解決するための手段】一般式(1)で表わされる5-ヒドロキシベンゾアゼビン誘導体及びその塩は、優れたバソプレッシン拮抗作用を有し、血管拡張剤、降圧剤、水利尿剤、血小板凝集抑制剤等として有用であり、また一般式(3)

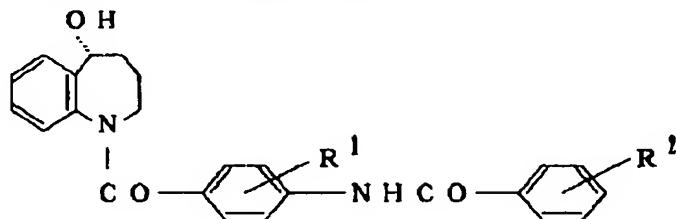
【0008】

【化5】

【0009】〔R¹ 及びR² は前記に同じ。R³ 及びR⁴ は、同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基を示す。〕で表わされるバゾプレッシン拮抗作用を有する有用な化合物を合成するための中間体としても重要な化合物である。

【0010】本発明の目的は、光学活性な5-ヒドロキシベンゾアゼビン誘導体(1)を分割作業することなく、安全且つ簡単な操作により、しかも緩和な反応条件下に、純度よく好収率で製造し得る方法を提供することにある。

【0011】本明細書においてハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子、沃素原子、弗素原子等を挙げることができる。低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状アルコキシ基を挙げることができる。低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を挙げができる。低級アルカノイル基としては、例えばアセチ*

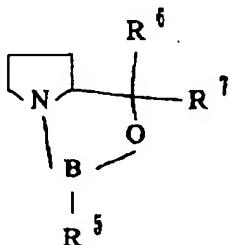


(1a)

【0014】〔R¹ 及びR² は前記に同じ。〕で表わされる光学活性な5-ハイドロキシベンゾアゼビン誘導体は、一般式(2)で表わされるベンゾアゼビン誘導体を一般式(4)

【0015】

【化7】



【0016】〔式中R⁵ は水素原子、フェニル基、低級アルキル基又はハロゲン原子を、R⁶及びR⁷ は、同一又は異なって低級アルキル基、フェニル基、ハロゲン原子又はナフチル基を示す。〕で表わされるオキサゾボロリディン触媒の存在下に水素化還元剤を用いて還元することにより製造される。

【0017】出発原料として使用される一般式(2)の

*ル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状アルカノイル基を挙げることができる。ハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基としては、例えば2, 2, 2-トリフルオロアセチル、2, 2, 2-トリクロロアセチル、2-クロロアセチル、2-プロモアセチル、2-フルオロアセチル、2-ヨードアセチル、2, 2-ジフルオロアセチル、2, 2-ジプロモアセチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル、3, 3, 3-トリクロロプロピオニル、3-クロロプロピオニル、2, 3-ジクロロプロピオニル、4, 4, 4-トリクロロブチリル、4-フルオロブチリル、5-クロロペンタノイル、3-クロロ-2-メチルプロピオニル、6-プロモヘキサノイル、5, 6-ジプロモヘキサノイル基等の置換基としてハロゲン原子を1～3個有していてもよい炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状のアルカノイル基を挙げができる。

【0012】本発明によれば、一般式(1a)

【0013】

【化6】

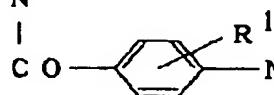
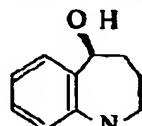
30 化合物は、国際特許公開第9105549号明細書に記載の方法に従い容易に製造され得る。また一般式(4)のオキサゾボロリディン触媒は、J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 7925-7926に記載の方法に従い容易に製造され得る。

【0018】上記還元反応において、使用される水素化還元剤としては、例えばボラン-テトラヒドロフラン、ジボラン、ボランメチルスルフィド等が挙げられる。斯かる水素化還元剤は、通常一般式(2)の化合物に対して少なくとも等モル、好ましくは1.5～3倍モル量程度使用するのがよい。一般式(4)のオキサゾボロリディン触媒としては、具体的にはB-メチル-S-(-)-2-(ジフェニルヒドロキシメチル)ピロリジノ-N, O-ボロリディン、B-n-ブチル-S-(-)-2-(ジフェニルヒドロキシメチル)ピロリジノ-N, O-ボロリディン、B-メチル-S-(-)-2-(ジ-β-ナフチルヒドロキシメチル)ピロリジノ-N, O-ボロリディン等を例示できる。斯かる触媒の使用量としては、通常一般式(2)の化合物に対して0.05～0.2倍モル量程度とするのがよい。溶媒としてはテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチル

5

エーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等のエーテル類やこれらの混合溶媒を例示できる。該反応は-70℃～室温付近、好ましくは-10℃～室温付近にて進行し、一般に1～5時間程度で反応は終了する。

*



6

- * 【0019】一般式(1 b)
- 【0020】
- 【化8】

(1 b)



【0021】[R¹ 及び R² は前記に同じ。] で表わされる光学活性な5-ハイドロキシベンゾニアゼピン誘導体は、上記で得られる一般式(1 a) で表わされる化合物を立体反転反応に付すことにより製造される。

【0022】該立体反転反応は、①安息香酸、酢酸、ギ酸等の有機酸と一般式(1 a) で表わされる化合物とを例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジブチルアゾジカルボキシレート等のジアルキルアゾジカルボキシレート類、1, 1'-アゾジカルボニルジ(ビペリジン)等のジアルキルアゾジカルボキシアミド類及びトリエチルホスフィン等のトリアルキルホスフィン、トリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィン等のリン酸化合物の存在下に反応させ、次いで②得られる化合物を加水分解することにより実施される。①の反応で使用される溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。ジアルキルアゾジカルボキシアミド類及びリ

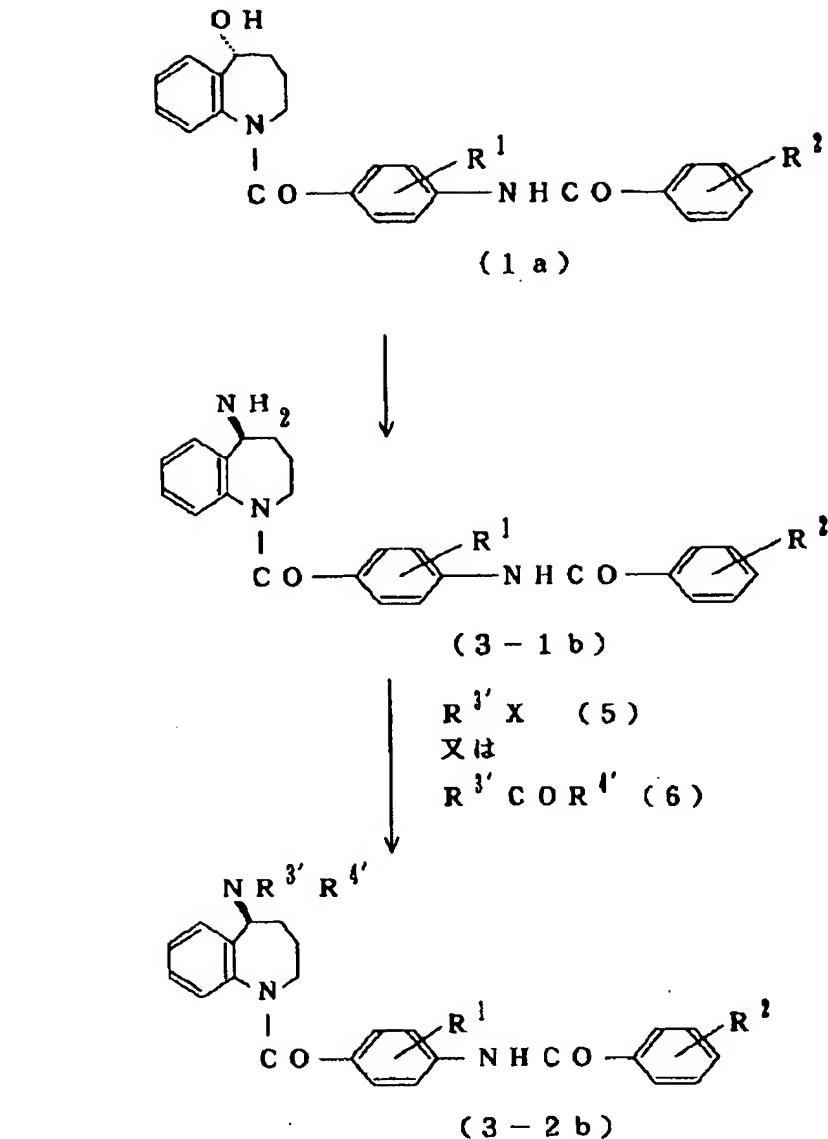
ン酸化合物の使用量としては、有機酸に対して通常少なくとも等モル程度、好ましくは等モル～1.5倍モル程度とするのがよい。該反応は、通常-20～150℃程度、好ましくは-20～50℃程度にて好適に進行し、一般に1～30時間程度で該反応は完結する。引続き行なわれる②の加水分解反応は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の無機塩基の存在下で行なわれる。この際の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、水、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類及びこれらの混合溶媒を例示できる。

【0023】本発明で得られる一般式(1 a) の化合物は、下記反応式-1に示す方法に従い、一般式(3-1 b) の化合物及び一般式(3-2 b) の化合物に誘導され得る。

【0024】

30 【化9】

反応式-1



【0025】〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。 $R^{3'}$ 及び $R^{4'}$ は、同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。Xはハロゲン原子を示す。〕化合物(3-1b)は、化合物(1a)を①例えればジエチルアゾジカルボキシレート、ジブチルアゾジカルボキシレート類、1, 1'-アゾジカルボニルジ(ビペリジン)等のジアルキルアゾジカルボキシレート類、②得られる化合物を還元することにより製造される。

【0026】①の反応において使用されるアジド化剤としては、アジ化水素酸、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等を例示できる。また使用される溶媒としては、例えはテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシ

エタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

ジアルキルアゾジカルボキシレート類、リン酸化合物及びアジド化剤は、化合物(1a)に対してそれぞれ少なくとも等モル程度、好ましくは1~1.5倍モル程度用いるのがよい。該反応は、通常-20~100°C、好ましくは-20~50°Cにて進行し、一般に1~30時間で反応は終了する。

【0027】②の還元反応は、適當な溶媒中接触還元触媒を用いて行なわれる。接触還元触媒としては、パラジウム、パラジウム黒、パラジウム炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネニッケル等が挙げられ、これら触媒は還元されるべき原料化合物に対して0.01~50重量%程度使用するのがよい。溶媒としては、メタ

ノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、冰酢酸及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。該反応は、通常 $-20\sim150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim100^{\circ}\text{C}$ 、水素圧 $1\sim10$ 気圧にて進行し、一般に $1\sim15$ 時間で反応は終了する。

【0028】化合物(3-2b)は、化合物(3-1b)に化合物(5)又は化合物(6)を反応させることにより製造される。

【0029】化合物(3-1b)と化合物(5)との反応において、使用される溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ピリジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基等を挙げることができる。化合物(5)としては、例えば沃化メチル、メチルプロマイド等を挙げができる。化合物(3-1b)と化合物(5)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル \sim 10倍モル量程度用いるのがよい。該反応系内には沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物等を添加してもよい。該反応は、通常 $-30\sim200^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $-30\sim170^{\circ}\text{C}$ 程度にて行なわれ、一般に30分 \sim 3時間程度で反応は終了する。

【0030】化合物(3-1b)と化合物(6)との反

応において、使用される溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、ギ酸、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類又はこれらの混合溶媒等を挙げができる。該反応は、還元剤の存在下に行なわれる。用いられる還元剤としては、例えばギ酸、ギ酸ナトリウム等の脂肪酸アルカリ金属塩、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の水素化還元剤、バラジウム-黒、バラジウム-炭素、酸化白金、白金黒、ラネニッケル等の接触還元剤等を例示できる。化合物(6)は、化合物(3-1b)に対して通常少なくとも等モル量度、好ましくは等モル \sim 大過剰量使用するのがよい。

【0031】還元剤としてギ酸を使用する場合、反応温度は通常室温 $\sim 200^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $50\sim150^{\circ}\text{C}$ 付近とするのが適当であり、反応は $1\sim10$ 時間程度にて終了する。ギ酸の使用量は化合物(3-1b)に対して大過剰量とするのがよい。

【0032】また水素化還元剤を使用する場合、反応温度は通常 $-30\sim100^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0\sim70^{\circ}\text{C}$ 程度が適当であり、30分 \sim 12時間程度で反応は完結する。還元剤の使用量は、化合物(3-1b)に対して通常等モル \sim 20倍モル量程度、好ましくは $1\sim6$ 倍モル量程度とするのがよい。特に還元剤として水素化アルミニウムリチウムを使用する場合、溶媒としてジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を使用するのが好ましい。

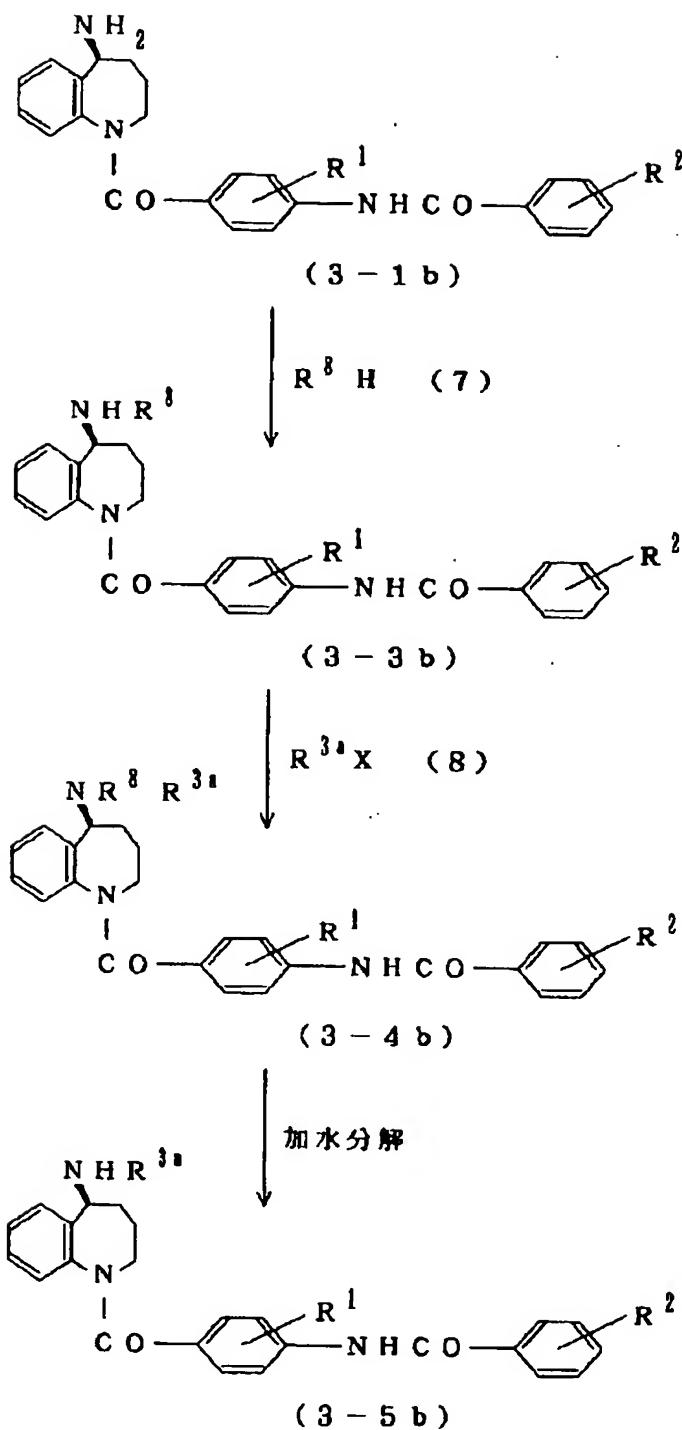
【0033】更に接触還元剤を用いる場合は、通常常圧 ~ 20 気圧程度、好ましくは常圧 ~ 10 気圧程度の水素雰囲気中で、又はギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、抱水ヒドラジン等の水素供与剤の存在下で、通常 $-30\sim100^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0\sim60^{\circ}\text{C}$ 程度の温度で反応を行なうのがよく、通常 $1\sim12$ 時間程度で反応は終了する。接触還元剤の使用量としては、化合物(3-1b)に対して通常 $0.1\sim40$ 重量%、好ましくは $1\sim20$ 重量%程度とするのがよい。

【0034】上記で得られる一般式(3-1b)の化合物は、下記反応式-2に示す方法に従い、一般式(3-3b)の化合物、一般式(3-4b)の化合物及び一般式(3-5b)の化合物に誘導され得る。

【0035】

【化10】

II
反応式-2



【0036】〔式中、 R^1 、 R^2 及び X は前記に同じ。
 R^8 はハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基を示す。 R^{3+} は低級アルキル基を示す。〕化合物 (3-1b) と化合物 (7) との反応には、公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用できる。例えば
 (イ) 混合酸無水物法、即ちカルボン酸 (7) にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これに化合物 (3-1b) を反応させる方法、(ロ) 活性エ

ステル法、即ちカルボン酸 (7) を *p*-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これに化合物 (3-1b) を反応させる方法、(ハ) カルボジイミド法、即ちカルボン酸 (7) に化合物 (3-1b) をジシクロヘキシリカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合反応させる方法、(ニ) その他の方法、例えばカル

ポン酸(7)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これに化合物(3-1b)を反応させる方法、カルボン酸(7)と低級アルコールとのエステルに化合物(3-1b)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(7)の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドに化合物(3-1b)を反応させる方法等を挙げることができる。

【0037】上記混合酸無水物法(イ)において用いられる混合酸無水物は、通常のショッテンーバウマン反応により得られ、これを通常単離することなく化合物(3-1b)と反応させることにより一般式(1)の本発明化合物が製造される。上記ショッテンーバウマン反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、ショッテンーバウマン反応に慣用の化合物例えはトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常-20~100℃程度、好ましくは0~50℃程度において行なわれ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間程度である。得られた混合酸無水物と化合物(3-1b)との反応は通常-20~150℃程度、好ましくは10~50℃程度において行なわれ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~5時間程度である。混合酸無水物法は一般に溶媒中で行なわれる。用いられる溶媒としては混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等又は之等の混合溶媒等が挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては例えはクロロ蟻酸メチル、プロモ蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、プロモ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(7)とアルキルハロカルボン酸と化合物(3-1b)の使用割合は、通常等モルずつとするのがよいが、化合物(3-1b)に対してアルキルハロカルボン酸及びカルボン酸(7)はそれぞれ1~1.5倍モル量程度の範囲内で使用することができる。

【0038】また前記その他の方法(二)の内、カルボン酸ハライドに化合物(3-1b)を反応させる方法を

採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えは上記ショッテンーバウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、例えは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。また用いられる溶媒としては、例えは上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、水等を例示できる。化合物(3-1b)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択でき、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常-20~180℃程度、好ましくは0~150℃程度にて行なわれ、一般に5分~30時間程度で反応は完結する。

【0039】更に上記アミド結合生成反応は、カルボン酸(7)と化合物(3-1b)とを、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホラミドクロリデート、ジエチルクロロホスフェート、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても実施できる。

【0040】該反応は、上記カルボン酸ハライドに化合物(3-1b)を反応させる方法で用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常-20~150℃程度、好ましくは0~100℃程度付近にて行なわれ、一般に5分~30時間程度にて反応は終了する。縮合剤及びカルボン酸(7)の使用量は化合物(3-1b)に対して夫々少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~2倍モル量程度使用するのがよい。

【0041】化合物(3-3b)と化合物(8)との反応は、前記化合物(3-1b)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行なわれる。

【0042】化合物(3-4b)の加水分解は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる溶媒としては、例えは水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ギ酸、酢酸等の脂肪酸類又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては、例えは塗酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては、例えは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等を挙げができる。該反応は、通常室温~20

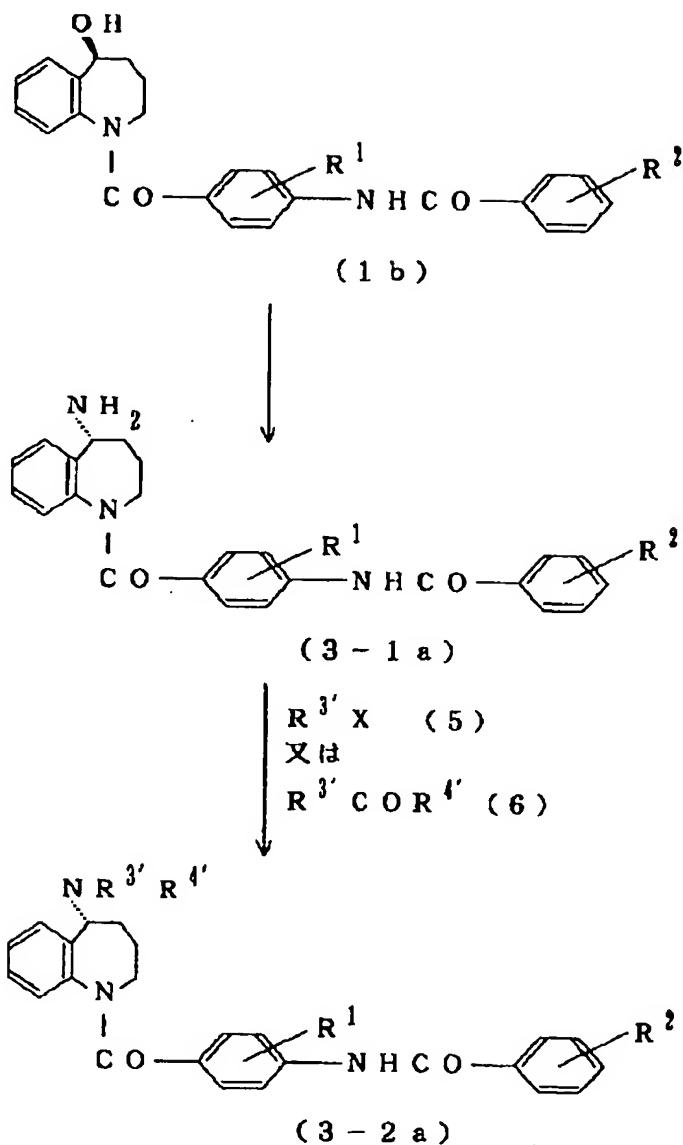
15

0℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に0.05～2.5時間程度で終了する。

* 【0043】

* 【化11】

反応式-3

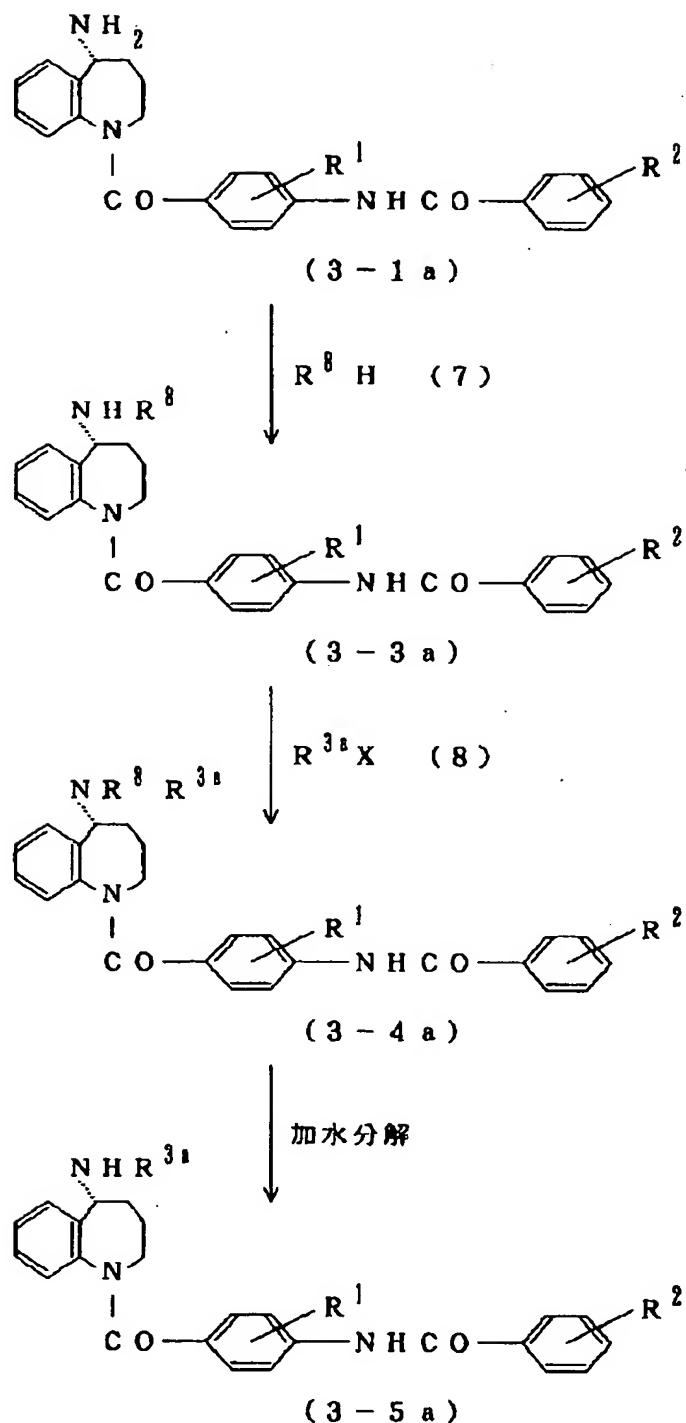


【0044】〔式中、R¹、R²、R^{3'}、R^{4'}及びXは前記に同じ。〕

【0045】

【化12】

17
反応式-4



【0046】〔式中、R¹、R²、R^{3a}、R⁸ 及びXは前記に同じ。〕化合物(1b)から化合物(3-1a)に導く反応は、前記化合物(1a)から化合物(3-1b)に導く反応と同様の反応条件下に行なわれる。化合物(3-1a)から化合物(3-2a)に導く反応は、化合物(3-1b)から化合物(3-2b)に導く反応と同様の反応条件下に行なわれる。また化合物(3-1a)から化合物(3-5a)に導く反応は、化合物(3-

-1b)から化合物(3-5b)に導く反応と同様の反応条件下に行なわれる。

【0047】

【発明の効果】本発明の方法によれば、分割作業することなく、安全且つ簡便な操作により、しかも緩和な反応条件下に目的とする光学活性な5-ヒドロキシベンゾアゼピン誘導体(1)を純度よく好収率で製造し得る。

【0048】

【実施例】以下に実施例及び参考例を掲げて本発明をより一層明らかにする。

【0049】実施例1

5-R-(+)-ヒドロキシ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンの合成

S-(-)- α -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール 33.7 mg を窒素気流下ベンゼン 14 ml に溶解し、4 オングストローム 1/16 モレキュラーシーブ 2.7 g を加え、更に室温でメタンボロン酸 80 mg を加えた。その後、同温度で4時間攪拌し、40°Cでベンゼンを留去した。残渣に窒素気流下無水テトラヒドロフラン 5 ml を加え、0°Cに冷却した後、ボラン・テトラヒドロフラン溶液 (1.0 N) 2.7 ml を加え、20分間攪拌した。これに 1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾアゼピン-5-オン 5.0 g を無水テトラヒドロフラン 35 ml に懸濁させた溶液を40分間かけて滴下した。その後 0°Cで1.5時間攪拌した。反応終了後 1N-塩酸 10 ml を加え、塩化メチレン-水で抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=50:1) により分取、精製し、無色油状物の上記目的化合物を得た。これをエタノール-ジエチルエーテルから固化、再結晶し、白色粒状晶 43.0 mg (42%)を得た。

【0050】m. p. 210~212°C

(α)_D = +140° (C = 0.1, 99%メタノール)

HPLC 分析により光学純度を求めたところ、95% e. e. であった。HPLC 分析条件は以下の通りである。

【0051】カラム: CHIRALCEL OD、溶離液: n-ヘキサン:イソプロパノール:ジエチルアミン = 700:300:1、検出器: UV 254 nm、流速: 1.0 ml/分、保有時間: 8.6 分 (S) : 1.7 分 (R) = 2.5:97.5。

【0052】参考例1

5-S-(-)-ヒドロキシ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンの合成

実施例1で得られた 5-R-(+)-ヒドロキシ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 1.0 g、トリフェニルホスфин 66.0 mg 及び安息香酸 31.0 mg を 100 ml のナスフラスコにとり、窒素気流下、無水テトラヒドロフラン 20 ml に溶かした。これに室温でジエチルアソジカルボキシレート 44.0 mg を無水テトラヒドロフラン 7 ml に溶かしたものと加え、同温度で 20 時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフランを留去し、残渣をそのままシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:酢酸エチル=50:1) のショートカラムにより粗精製し、得られた油状物 1.2 g をメタノール 50 ml に溶かし、1N-水酸化ナトリウム 24 ml を加えた後、室温で 15 時間、60°Cで 1 時間加熱反応した。反応終了後 塩化メチレン-水で抽出、飽和食塩水溶液を加え、洗い込み、有機層を硫酸マグネシウム乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=50:1) により分取、精製し、無色油状物の上記目的化合物を得た。これをエタノール-ジエチルエーテルから固化、再結晶し、白色粒状晶 43.0 mg (42%)を得た。

【0053】HPLC 分析: (S) : (R) = 95:5, 90% e. e. (S-(-) 体に富む)
m. p. 209~211°C

(α)_D = -135° (C = 0.1, 99%メタノール)。

【0054】参考例2

5-S-(-)-アミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンの合成

実施例1で得られた 5-R-(+)-ヒドロキシ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン 20.0 mg 及びトリフェニルホスфин 13.1 mg を無水テトラヒドロフラン 4.0 ml に溶かし、室温でジエチルアソジカルボキシレート 8.7 mg を無水テトラヒドロフラン 0.5 ml に溶かした溶液とジフェニルホスホリルアジド 13.8 mg を無水テトラヒドロフラン 0.5 ml に溶かした溶液を加えた。その後、同温度で 15 時間攪拌した。反応終了後 テトラヒドロフランを留去し、残渣を塩化メチレンに溶かした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=80:1) のショートカラムにより粗精製し、得られた無色油状物 10.0 mg をエタノール 8 ml 溶液とした。これは別に 5% パラジウム-炭素 5.0 mg をエタノール 2.0 ml に懸濁させた溶液に、先のエタノール溶液 8 ml を加え、室温、常圧で水素添加を 7 時間行なった。反応終了後、パラジウム-炭素を濾別し、母液を濃縮後、残渣をシリカゲル TLC プレート (塩化メチレン:メタノール=20:1) により単離、精製した。得られた油状物をヘキサン-酢酸エチルより固化、再結晶し、白色グラニュラー状晶の上記目的化合物 3.0 mg (15%)を得た。

【0055】m. p. 119~121°C

(α)_D = -223° (C = 0.1, 99.7%メタノール)

HPLC 分析により光学純度を求めたところ、89% e. e. であった。HPLC 分析条件は以下の通りである。

21

【0056】カラム；ULTRON ES-OVM、溶離液；エタノール：20 mM KH₂PO₄水溶液=3:97、検出器；UV 280 mm、流速；1.0 ml/分、保有時間；9.0分(S) : 11.8分(R)=94.5:5.5。

【0057】参考例3

5-R-(+)-アミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼビンの合成

参考例1で得られた5-S-(-)-ヒドロキシ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼビン341mg及びトリフェニルホスフィン223mgを無水テトラヒドロフラン6.0mlに溶かした後、アジ化水素のベンゼン溶液(2.0N)0.5mlを加え、室温でジエチルアソジカルボキシレート148mgを無水テトラヒドロフラン2.5mlに溶かした溶液を滴下した。その後、同温度で20時間攪拌した。その後、更にトリフェニルホスフィン110mg、アジ化水素のベンゼン溶液0.3ml、ジエチルアソジカルボキシレート70mgを追加し、3時間攪拌した。反応終了後、参考例2と同様の後処理を行い、無色油状物300mgを得た。これを5%パラジウム-炭素150mgを懸濁させたエタノール溶液20mlに溶かし、水素添加を常温、常圧で15時間行なった。反応終了後、参考例2と同様の処理を行ない、白色グラニュラー状晶の上記目的化合物98mg(29%)を得た。

【0058】HPLC分析；86.7%e.e.

m.p. 124~126°C

$[\alpha]_D^{20} = +239^\circ$ (C=0.1, 99.7%メタノール)。

【0059】参考例4

5-S-(-)-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼビンの合成

参考例2で得られた5-S-(-)-アミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼビン60mgをメタノール1.0mlに溶かし、0~5°Cに冷却した後、37%ホルマリン水溶液120μlを加え、更にNaBH₄ CN 28mgを加えた。これに酢酸80μlを徐々に滴下した。その後、室温で1時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液を加え、アルカリ性とした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルTLCプレート(塩化メチレン：メタノール=30:1)により分取、精製し、得られた油状物を酢酸エチル-ヘキサンより固化、再結晶し、白色グラニュラー状晶の上記目的化合物35mg(55%)を得た。

【0060】m.p. 235~237°C

22

$(\alpha)_D^{20} = -178^\circ$ (C=0.1, 99.7%メタノール)

HPLC分析により光学純度を求めたところ、100%e.e.であった。HPLC分析条件は以下の通りである。

【0061】カラム；CHIRALCEL OD、溶離液；n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン=950:50:1、検出器；UV 280 mm、流速；1.0 ml/分、保持時間；33分(R) : 37分(S) = 0:100。

【0062】参考例5

5-(R)-(+)-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼビンの合成

参考例3で得られた5-R-(+)-アミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼビンを用い、参考例4と同様にして白色グラニュラー状晶の上記目的化合物を得た。

【0063】m.p. 233~235°C

$(\alpha)_D^{20} = +182^\circ$ (C=0.1, 99.7%メタノール)

HPLC分析；100%e.e.。

【0064】参考例6

5-S-(-)-メチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼビンの合成

参考例2で得られた5-S-(-)-アミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼビン520mgを塩化メチレン6.0mlに溶解し、0°Cに冷却した後、トリエチルアミン160mg及び無水トリフルオロ酢酸330mgを加えた。同温度で3時間攪拌後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；塩化メチレン：メタノール=30:1)により分取、精製し、得られた5-S-(-)-[2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ]-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼビン(白色アモルファス状晶)510mgをジメチルホルムアミド5.0mlの溶液とした。

これを0°Cに冷却し、水素化ナトリウム42mgを加え、20分間攪拌した後、沃化メチル65μlを加え、同温度で4時間攪拌した。反応終了後、1N-塩酸2.2mlを加え、塩化メチレン-水で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；塩化メチレン：メタノール=60:1)により分取、精製し、得られた5-S-(-)-[N-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-N-メチルアミノ]-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-

テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン（無色油状物）0.5gをエタノール17ml溶液とした。これに5N水酸化ナトリウム1.03mlを加え、40℃で4時間攪拌した。反応終了後、1N塩酸水溶液1.0mlを加え、塩化メチレン水で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：塩化メチレン：メタノール=50:1→20:1）により分取、精製した。これを更にシリカゲル薄層プレート（溶出液：塩化メチレン：メタノール=15:1、4回展開）により精製し、無色油状物を得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより固化、再結晶を行ない、白色粒状晶の上記目的化合物31.2mg(7.3%)を得た。

【0065】m.p. 197~199℃

$[\alpha]_D^{25} = -208^\circ$ (C=0.1, 99.7%メタノール)

HPLC分析により光学純度を求めたところ、100%e.e.であった。HPLC分析条件は以下の通りである。

【0066】カラム：ULTRON ES-OVM、溶解液：エタノール：20 mM KH₂PO₄=3:9
7、検出器：UV 280 mm、流速：1.0 ml/min、保持時間：7.3分(S) : 10.2分(R)=100:0。

【0067】参考例7

5-R-(+)-メチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンの合成

参考例3で得られた5-R-(+)-アミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを用い、参考例6と同様にして5-R-(+)-[2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ]-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを得、統いてこれを同様に沃化メチルと反応させて5-R-(+)-[N-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-N-メチルアミノ]-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを得、更にこれを加水分解することにより白色粒状晶の上記目的化合物を得た。

【0068】m.p. 197~199℃

$[\alpha]_D^{25} = +208^\circ$ (C=0.1, 99.7%メタノール)

HPLC分析：100%e.e.。

【0069】薬理試験例

試験1) V₁ リセプターバインディングアッセイ (V₁: receptor binding assay)

イチハラ (Akira Ichihara) の方法 (J. Bio. Chem., 258, 9283 (1983)) に準じて調製し

たラット肝臓の膜標本を用いて、[³H]-Arg-バソプレシン (vasopressin) の50000 dpm (2×10⁻¹⁰ M) 膜標本100ng試験薬 (10⁻⁷又は10⁻¹¹ M) を、5 mM MgCl₂、1 mM EDTA及び0.1%BSAを含む100 mMトリス-塩酸緩衝液 (pH=8.0) の総量250 μl中で10分間、37℃でインキュベーションした。その後、ガラスフィルター (GF/F) を用いて、バソプレシンと結合した膜標本を分離するために濾過を3回行ない緩衝液5mlにて洗浄した。このガラスフィルターを取り出し、液体シンチレーション用カクテルと混合し、液体シンチレーションカウンターにて膜と結合した [³H]-バソプレシン量を測定し、阻害率を次式により算出した。

$$【0070】\text{阻害率 (\%)} = \{100 - [(C_1 - B_1) / (C_0 - B_1)]\} \times 100$$

C₁：既知量の供試薬剤と [³H]-バソプレシンとの共存下での [³H]-バソプレシンの膜に対する結合量
C₀：供試薬剤を除いた時の [³H]-バソプレシンの膜に対する結合量

20 B₁：過剰のバソプレシン (10⁻⁶ M) 存在下での [³H]-バソプレシンの膜に対する結合量

上記で算出された阻害物が50%となる供試薬剤の濃度を求め、これをIC₅₀値とした。

【0071】結果を表1に示す。

【0072】試験2) V₂ リセプター バインディングアッセイ

O. HECHTER の方法 [J. Bio. Chem., 253, 3211 (1978)] に準じて調製したラット腎臓の膜標本を用いて、[³H]-Arg-バソプレシンの100000 dpm (4×10⁻¹⁰ M) 膜標本0.6 mg試験薬

30 (10⁻¹⁰ ~ 10⁻⁵ M) を、5 mM MgCl₂、1 mM EDTA及び0.1%BSAを含む100 mMトリス-塩酸緩衝液 (pH=8.0) の総量250 μl中で3時間、4℃でインキュベーションした。その後、ガラスフィルター (GF/F) を用いて、バソプレシンと結合した膜標本を分離するために濾過を行ない2回緩衝液5mlにて洗浄した。このガラスフィルターを取り出し、液体シンチレーション用カクテルと混合し、液体シンチレーションカウンターにて膜と結合した [³H]-バソプレシン量を測定し、阻害率を次式により算出し、結果を表1に併せて示す。

$$【0073】\text{阻害率 (\%)} = \{100 - [(C_1 - B_1) / (C_0 - B_1)]\} \times 100$$

C₁、C₀ 及びB₁は前記に同じである。

【0074】供試化合物

1: 5-R-(+)-ヒドロキシ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン

2: 5-S-(+) -ヒドロキシ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,

50 メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,

25

5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン
 3 : 5-S(-)-アミノ-1-[4-(2-メチル
 ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テ
 トライドロ-1H-ベンゾアゼピン
 4 : 5-R-(+)-アミノ-1-[4-(2-メチ
 ルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-
 テトライドロ-1H-ベンゾアゼピン
 5 : 5-S-(-)-ジメチルアミノ-1-[4-
 (2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,
 3, 4, 5-テトライドロ-1H-ベンゾアゼピン
 6 : 5-R-(+)-ジメチルアミノ-1-[4-

26

(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,
 3, 4, 5-テトライドロ-1H-ベンゾアゼピン
 7 : 5-S-(-)-メチルアミノ-1-[4-(2
 -メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3,
 4, 5-テトライドロ-1H-ベンゾアゼピン
 8 : 5-R-(+)-メチルアミノ-1-[4-(2
 -メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3,
 4, 5-テトライドロ-1H-ベンゾアゼピン
 【0075】

供試化合物	IC ₅₀ (μM)	
	V ₁	V ₂
1	0. 14	0. 032
2	0. 10	0. 0077
3	1. 2	0. 040
4	2. 3	0. 015
5	0. 54	0. 015
6	8. 5	0. 09
7	0. 63	0. 029
8	3. 2	0. 077